基于线粒体探讨间歇性禁食改善神经退行性疾病的可能机制

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0706

王芳芳[1]，崔艳如[1]，李加钰[1]，庞日朝[2]，张安仁[3*]

基金项目：国家自然科学基金面上项目“基于肠道菌群调控的 AHR-SOCS2-NFκB 信号通路探讨隔日限食疗法抑制脊髓损伤继发炎症反应的机制”（项目编号：81973927）

1. 610075 四川省成都市，成都中医药大学养生康复学院
2. 610083 四川省成都市，中国人民解放军西部战区总医院康复医学科
3. 200434 上海市，同济大学附属上海市第四人民医院康复医学科
*通信作者：张安仁，主任医师，博士生导师；E-mail：1518526780@qq.com

【摘要】 伴随世界人口老龄化的加剧，以衰老为主要危险因素的神经退行性疾病发病率日渐攀高。间歇性禁食（IF）通过调节代谢途径来预防或延缓神经退行性疾病已有研究，线粒体参与关键的代谢途径，并且 IF 可以调节线粒体功能及内环境稳态，而有研究表明线粒体功能障碍是脑老化和神经退行性变的早期特征。这些提示 IF、线粒体与神经退行性疾病存在密切联系。本文就 IF 对神经退行性疾病的改善作用、线粒体在神经退行性疾病中发挥重要作用、IF 对线粒体功能的调节以及过量热量摄入对神经元及线粒体的影响，四个方面正反角度进行综述，以期探索 IF 通过调节线粒体功能改善神经退行性疾病的可能性，希望能为研究 IF 改善神经退行性疾病的具体机制提供新的思路。

【关键词】 线粒体 ；间歇性禁食；神经退行性疾病； 综述

Title Possible Mechanism of Neurodegenerative Diseases via Intermittent Fasting—induced Changes in Mitochondria

WANG Fangfang[1], CUI Yanru[1], LI Jiayu[1], PANG Rizhao[2], ZHANG Anren[3*]
1.School of Health and Rehabilitation，Chengdu University of TCM，Chengdu 610075，China
2.Department of Rehabilitation Medicine，the General Hospital of Western Theater Command PLA，Chengdu 610083，China
3.Department of Rehabilitation Medicine，Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University，Shanghai 200434， China
* Corresponding author：ZHANG Anren，Chief physician，Doctoral supervisor；E-mail：1518526780@qq.com

【Abstract】 With the intensification of the world's aging, the incidence of neurodegenerative diseases with aging as the main risk factors is increasing. Intermittent fasting (IF) has been studied by regulating metabolic channels to prevent or delay neurodegenerative diseases, mitochondrial participation in key metabolic channels, and IF can adjust mitochondrial functions and internal environmental stability. Some studies have shown that mitochondrial dysfunction is an early characteristics of brain aging and nerve degeneration changes. These suggest a close association between IF, mitochondria and neurodegenerative diseases. This article referred to the improving role of IF on neurodegenerative diseases, mitochondria to play an important role in neurodegenerative diseases, IF's adjustment of mitochondrial function, and the effects of excessive calorie intake on neurons and mitochondria. In order to explore the possibility of improving neurodegenerating diseases by regulating mitochondrial function, I hope to provide new ideas for studying specific mechanisms for studying IF to improve neurodegeneration diseases.

【Key Words】 Mitochondria; Intermittent fasting; Neurodegenerative Diseases ; Review

前言

据相关统计，2020 年全球 65 岁及以上人口已达到 7.27 亿，预计在未来三十年里全球老年人数量将增加一倍以上[1]。这种人口结构的变化带来了新的问题，老年人寿命的延长以不良的健康状况和残疾的增加为代价。事实上，慢性退行性疾病的发展已成为影响老年人生活质量的主要影响因素，其中神经退行性疾病最为常见。神经退行性

疾病（neurodegenerative diseases，ND)是以中枢神经系统内神经元的选择性丧失引起的运动和/或认知功能进行性衰退为特征的疾病，常见为阿尔兹海默病（Alzheimer's disease，AD)、帕金森病（Parkinson disease，PD)、 亨廷顿舞蹈症（Huntington's disease，HD)、多发性硬化症（multiple sclerosis，MS)等[2]。在中枢神经系统中，神经元存活和兴奋所需要的充足能量供应主要依赖于线粒体，故线粒体功能异常更容易引起神经元的损伤或死亡[3]。多项研究证实了线粒体功能障碍是神经退行性变的主要特征之一，其在神经退行性疾病发生和进展中发挥关键作用[4, 5]。

目前临床治疗神经退行性疾病以对症治疗为主，许多临床试验药物并未能预防或阻止疾病进展。间歇性禁食（Intermittent fasting，IF）是一种正常能量和能量限制周期性交替进行的膳食模式，临床确切证据显示其对人类认知功能有潜在改善作用[6]，并且多项临床前研究显示，IF 通过调节代谢途径发挥神经保护作用，可预防和减缓衰老和神经退行性疾病带来的损害，但其具体机制仍在研究阶段，尚不明确[7, 8]。线粒体是参与细胞代谢的关键途径，又有研究发现，IF 可以增强神经元线粒体功能和细胞抗应激能力，通过调节或增强线粒体生物能量学来改变大脑的代谢能力[9]。这些证据提示着 IF、线粒体与神经退行性疾病三者之间可能存在密切关系。因此，本文依据现有的临床及临床前证据，从 IF 对神经退行性疾病的改善作用、线粒体在神经退行性疾病中发挥重要作用、IF 对线粒体功能调节的可能机制以及过量热量摄入对神经元及线粒体的影响，四个方面正反角度进行分析综述，试图从线粒体功能角度探讨 IF 预防和延缓神经退行性疾病中的可能机制，以期为研究 IF 改善神经退行性疾病的具体机制提供新的思路。

1. IF 对神经退行性疾病的改善作用

自有历史记载开始，营养摄入对衰老、健康和寿命的影响就已得到大众认可。IF 实则根源于生物进化过程，为了能够在食物短缺或匮乏的时期得以生存，并将对身体的损伤降到最低，动物必须进化出适应性的行为和代谢途径[10]。隔日禁食（alternate day fasting， ADF）和限时禁食（time-restricted feeding ，TRF）是 IF 的两种主要类型，其中 ADF 定义为 36h 内不摄入能量，然后在随后的 12h 内随意进食，相对不严格的 ADF 方案允许在禁食日摄入 25%卡路里[11]；TRF 是将每日食物摄入时间限制在 8-10h 或者更短的时间窗口内[12]。

在 IF 干预的相关临床研究中，Mindikoglu AL 等[13]研究结果表明，IF 干预四周后受试者血清蛋白中β淀粉样前体蛋白基因表达较前显著下降，该蛋白在阿尔兹海默病患者脑血管中会大量沉积，因此认为 IF 可能对阿尔茨海默病患者有保护作用。Ooi TC 等[6]在为期 3 年 IF 对老年轻度认知障碍患者认知功能影响的研究中发现，长期 IF 的患者其认知功能较对照组提高，并在 36 个月的随访中恢复到更好的认知功能。相似地，在意大利开展的一项关于老年营养干预的研究指出[14]，TRF 与认知功能的改善呈正相关关系。另外，关于 IF 干预神经退行性疾病动物模型的临床前研究也有许多。在 AD 和 PD 的动物模型实验中表明，隔日断食可延缓疾病的发生和进展，且有相关报道指出，使用营养强化剂和调整喂养时间等饮食干预措施可以降低神经病变的风险[15]。在去卵巢 AD（AD OVX）大鼠模型中[16]，IF 干预四周可以缓解雌激素缺乏大鼠的认知功能恶化、能量代谢受损和血脂异常，其结果表明，IF 可以通过增强海马胰岛素信号传导来改善记忆功能，进而抑制 AD OVX 大鼠 Aβ 的沉积。相似地，在其他类型的饮食限制模式中，例如三个周期的模拟禁食饮食（fasting mimicking diet ，FMD）可以完全逆转诱导的 MS 小鼠的疾病进展[17]。神经退行性疾病还可能与神经元细胞的能量代谢密切相关，在小鼠实验中，热量限制（caloric restriction ，CR）早期干预可以提高小鼠大脑代谢效率并且在较长时间内维持该水平，小鼠脑代谢变化可能起着关键神经保护作用[18]。

综上所述，IF 及其相关饮食限制模式可以有效改善多种神经退行性疾病的病理变化，提高脑组织代谢效率，进而能够缓解其相应功能障碍。

2. 线粒体在神经退行性疾病中发挥重要作用

最常见的神经退行性疾病包括 AD、PD、HD 和 MS 等与线粒体形态结构和功能改变息息相关。

2.1 AD

AD 是世界上最普遍的神经退行性疾病之一，由于前脑和其他脑区神经元的进行性和选择性丧失，主要症状表现为认知和记忆功能的恶化，并且随着时间进展导致 AD 患者出现严重残疾[19]。AD 的病理特征包括[20]：（1）光学显微镜下可见脑神经细胞外出现 Aβ 沉积形成的老年斑(senile plaques，SP)，细胞内 Tau 蛋白异常磷酸化及由此引发的神经元纤维缠结（neurofibrillary tangles，NFTs)；（2）海马、内嗅觉皮质、额叶皮质以及与认知有关的相关结构中的神经元退化，同样受到影响的还有涉及情绪行为的大脑区域，包括杏仁核、前额叶皮质、下丘脑等。迄今为止，大量研究均表明 AD 患者大脑中存在广泛的线粒体异常，这与 AD 临床观察得到的能量代谢受损结果一致，线粒体功能障碍已被确认为疾病的早期突出特征[19]。

临床研究发现，AD 患者早期额叶、颞叶的顶叶皮质的氧代谢率显著降低，这与 AD 的痴呆症状严重程度显著相

关[21]。另有研究发现[22]，AD 患者线粒体代谢减少；丙酮酸脱氢酶、α-酮戊二酸脱氢酶和细胞色素氧化酶活性受损；线粒体形态结构改变等；这意味着线粒体功能障碍可能是 AD 的最初触发因素。SWERDLOW 等[22]最早提出 AD 线粒体级联假说，即线粒体功能障碍的存在可能独立于 Aβ，或位于 Aβ 沉积的上游，其至少介导甚至可能启动 AD 中病理分子级联反应。PRADEEPKIRAN JA 等[23]则认为，在早发和迟发 AD 中，有缺陷的线粒体自噬通过触发 Aβ 和 p-Tau 积累而导致突触功能障碍和认知缺陷，并且提出可以通过在临床前动物模型中测试使用目前可用的线粒体自噬增强剂，来寻找未来可能治疗 AD 的方法。

综合以上证据，AD 的发生发展过程与神经元线粒体的形态结构改变和功能障碍密切相关，并且可能是启动 AD 病理分子级联反应的关键因素。

2.2 PD

PD 是一种无法治愈的慢性退行性疾病，影响了近 2%的“50 岁以上”中老年人群，PD 的特征为大脑黑质中多巴胺能神经元优先丧失，导致进行性运动系统功能障碍，其病理学仍未知，但几乎所有病例都显示，PD 患者存在路易体神经元内错误的蛋白质折叠，形成蛋白质聚集体，其主要成分为 α-突触核蛋白（α-Synuclein）[24]。有证据表明[25]，α-Synuclein 是一种亲脂性蛋白，定位于线粒体并通过线粒体相关膜连接到内质网上；PD 患者 α-Synuclein 的过表达可以抑制黑质纹状体神经元的线粒体膜锚定呼吸链复合物的正常功能。此外，LUTH ES 等[26]认为，线粒体中 α-Synuclein 的过表达可引起神经元内 Ca^{2+}水平紊乱，从而导致线粒体膜电位改变和 NADH 氧化。在 PD 现有研究中，线粒体功能障碍无疑是 PD 发病机制中的参与者，其可以由基因突变和环境因素介导。

几项研究调查发现 PD 患者的线粒体呼吸链存在缺陷。MONZIO COMPAGNONI G 等[27]发现 PD 患者黑质、骨骼肌、血小板和白细胞中线粒体复合物Ⅰ（MCⅠ）的功能受损。最新报道显示[28]，选择性破坏小鼠多巴胺能神经元中 MCⅠ功能，结果发现 MCⅠ功能障碍足以导致进行性的帕金森相关运动缺陷，且不同类型的运动功能损伤（粗大运动和精细运动）与不同部位（纹状体和黑质）多巴胺释放具有相关性。PD 发病机制中，线粒体基因突变也是重要影响因素。PD 是由编码与线粒体功能和质量控制密切相关蛋白质基因的显性或隐性突变引起的，其中 PINK1 和 Parkin 二者共同作用为保证线粒体质量控制的分子调控途径奠定了基础；在 PD 疾病发展过程中会引起 PINK1 和 Parkin 等相关蛋白突变，影响 α-Synuclein 清除途径，从而导致 α-Synuclein 在细胞中以路易小体形式积聚，最终可能造成黑质的选择性神经变性[27]。

综上所述，线粒体在 PD 中的作用可能更为显著，呼吸链的活动特别是 MCⅠ的受损以及与线粒体功能直接相关的基因（PINK1 和 Parkin）的突变导致线粒体功能障碍，线粒体的功能障碍与病理产物 α-Synuclein 的累积密切相关。

迄今为止确定的神经退行性疾病的病理机制中，线粒体功能障碍虽主要涉及，但它可能只是导致神经元退化或死亡复杂网络中的一部分，其具体机制仍需进一步探究。

3. IF 对线粒体功能的调节作用

综合前文所述，IF 及其相关饮食限制模式干预可以有效改善多种神经退行性疾病的病理变化；而在神经退行性疾病中，线粒体的结构破坏和功能障碍是其重要的病理机制，反过来，正常的线粒体代谢不仅能够维持神经元活动，还能通过减少氧化损伤来保护神经元。有趣的是，研究表明 IF 能够通过干扰线粒体动力学、呼吸链和相关的氧化应激来调节线粒体功能[29]。因此，本小节我们来探讨 IF 通过调节线粒体功能改善神经退行性变的可能机制。

3.1 IF 对线粒体能量代谢的影响

据研究，在禁食期间，线粒体脂肪酸氧化的主要调节因子肉毒碱棕榈酰转移酶（CPT-1）表达增加；相应地，内源性脂肪酸合成增加、氧化期延长，这可能使得在空腹代谢状态时，从葡萄糖代谢转化为脂肪代谢，使用游离脂肪酸，并产生酮体[30, 31]。β-OHB 作为一种主要的酮体，它可以恢复受损的线粒体呼吸和神经元代谢障碍。更为重要的是，β-OHB 的浓度是重要的影响因素，比如高浓度时，β-OHB 可以抑制糖代谢；低浓度时，β-OHB 通过调节 NAD 的氧化和还原形式比例来减少活性氧的产生，并提高线粒体代谢效率，从而改善线粒体功能[32]。并且，临床前证据表明[33]，生酮疗法具有神经保护作用，其可以提高线粒体呼吸，抑制促炎细胞因子释放和 Aβ 沉积等；具体来说，β-OHB 还可以与 G 蛋白偶联受体 109a 结合，保护海马区线粒体呼吸功能免受 Aβ 毒性的影响。

另一方面，ADF 可以降低肥胖患者的胰岛素抵抗，而胰岛素抵抗又是 AD 患者的早期症状之一，并且伴有 Aβ 累积加重以及葡萄糖转运功能障碍。胰岛素抵抗与机体代谢功能紊乱密切相关，主要是由于线粒体功能障碍。SHIN BK[16]等报道，IF 可以调节大鼠机体能量代谢，并能够通过增强海马胰岛素传导信号，减少 Aβ 沉积来改善大鼠记忆功能。因此推测 ADF 等饮食限制模式干预可能通过改善 AD 患者胰岛素抵抗，促进线粒体功能恢复，从而改善 AD 患者的病理状态。

综上所述，IF 可能通过增加 β-OHB 水平，改善胰岛素抵抗，来影响线粒体代谢和生物能量代谢水平，从而对

神经退行性疾病的能量代谢障碍产生有益影响。

3.2 IF 对线粒体氧化损伤的影响

线粒体产生的氧化剂和自由基在生理情况下参与细胞信号传递，然而在病理情况下，神经元中活性氧（reactive oxygen species，ROS）过量产生通过破坏 mtDNA、降低线粒体生物能量学，导致线粒体功能障碍[34]。氧化应激也被认为是许多神经退行性疾病发病机制之一，致使病理产物堆积和突触功能障碍。WEGMAN MP 等[35]研究发现，在为期 10 周的双交叉临床试验中，IF 干预可以导致 SIRT3（定位于线粒体，被认为是主要的线粒体蛋白去乙酰酶）轻度升高，而 SIRT3 在防止氧化应激方面具有积极效应。另有研究表明[36]，IF 不同于其他限制性饮食干预方式，它对于促进线粒体生物能量学和组织氧化还原状态存在着复杂性和组织特异性：IF 在老年动物中部分恢复了一些大脑抗氧化酶，减少了氧化病理产物的堆积，而对于年轻动物，短期 IF 会导致大鼠大脑中蛋白质羰基信号（蛋白质氧化）显著增加，线粒体功能没有可测量显示的变化；对于心脏组织而言，IF 干预很早就可以对心脏氧化还原状态产生影响，防止谷胱甘肽氧化以及蛋白质羰基化。

另一方面，线粒体 DNA（mtDNA）因其在线粒体中靠近氧化剂产生的位置且缺乏保护性蛋白，因此在线粒体内稳态失衡并伴随神经元中炎症反应中 mtDNA 氧化损伤加剧；反过来，mtDNA 损伤又影响呼吸链功能，增强氧化应激和炎症反应，诱导细胞凋亡，导致进一步地细胞功能障碍和组织损伤，如此形成恶性反馈回路[37]。LIU Z 等[38]研究发现，IF 干预认知障碍小鼠模型后可以改善线粒体生物能量代谢水平，提高海马体 mtDNA 的水平以增加线粒体质量；并且 IF 干预后的肠道微生物代谢物如 5-HT 含量增加，它可以防止多巴胺诱导的线粒体和突触体的氧化损伤。

综上所述，IF 可能通过提升 SIRT3 含量，调节线粒体相关酶活性，以及抑制 mtDNA 损伤来减少氧化应激损伤，从而改善神经退行性疾病。

3.3 IF 对线粒体质量控制的影响

神经元线粒体的质量控制需要线粒体生命周期四阶段全程参与，即生物发生、融合、裂变和自噬。线粒体生物发生是为适应细胞增加的能量需求而触发，其过程需要核 DNA 和 mtDNA 的共表达，以及转录因子 A（TFAM)、核呼吸因子 1 和 2（NRF1 和 NRF2)、蛋白过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1-α (PGC-1α)、sirtuins 和 AMPK 等共同参与，其中 PGC-1α 和 AMPK 是线粒体生物发生的重要调节因子，其活性随着年龄的增长而降低[39]。SERRANO N 等[40]证明禁食过程可以触发 AMPK 激活以及上调 PGC-1α（在调节线粒体生物发生中具有核心作用）蛋白含量，即通过 AMPK/PGC-1α 途径上调线粒体生物发生，从而提高线粒体供能效率。

在线粒体合成后，其可能通过发生融合和/或裂变来维持相对平衡，单一性促进或者抑制线粒体的融合或裂变并不能改善线粒体功能障碍，也不能适应细胞波动的能量需求。DRP1 和 FIS1 等蛋白来自于线粒体外膜，是线粒体裂变的必需物质。有研究表明[41]，AD、PD 等神经系统疾病存在血脑屏障损伤，其可能依赖于 DRP1-FIS1 介导的线粒体动力学的紊乱。有趣的是，KHRAIWESH H 等[42]分析，在接受六个月 40%CR 干预后，小鼠肝细胞线粒体中的超微结构发生变化，并且裂变/融合标志物显示以及线粒体裂变相关的蛋白质（FIS1 和 DRP1）随着 CR 的延续而增加，但三种融合蛋白（MFN1,MFN2 和 OPA1)没有表现出变化。

线粒体自噬是健康细胞中存在的生理过程，它选择性地去除受损或功能失调的线粒体，这些受损的线粒体可能通过产生过量 ROS 或释放促凋亡信号来破坏细胞[43]。HOOD DA 等[44]发现，饮食能量限制和运动协同可以抑制 mTOR 通路激活并刺激线粒体自噬，从而改善脑功能，并增加神经元对氧化应激的抵抗性。

综上所述，我们可以推测 IF 可能通过维持线粒体质量控制系统平衡以及重塑线粒体内环境稳态网络，从而对神经退行性疾病起积极作用。

4. 过量的热量摄入对神经元以及线粒体的影响

前文证据均可以表明在神经退行性疾病中，IF 的改善作用可能通过调节线粒体能量代谢，减少线粒体氧化应激损伤，促进线粒体生物发生、平衡线粒体融合分裂的稳定性以及促进线粒体自噬等来实现。反过来，过量的饮食热量摄入对神经系统的不利影响也可能由于其干扰线粒体的正常结构和功能导致的。

过度营养的饮食生活方式还可能会损害细胞的抗应激能力和神经可塑性，从而对大脑神经元产生不利影响。CARNEIRO L 等[45]认为，长期暴露于高脂肪饮食（HDF）人群在各种测试中存在降低认知的表现，这些测试包括不同方面，包括工作和空间记忆、情绪等；同样，高蔗糖饮食也会对认知产生负面影响。相关动物研究也表明[46]，HDF 引起的高血糖症和肥胖症会加剧 AD 转基因小鼠淀粉样蛋白病理反应和认知障碍。

相应地，饮食摄入不平衡以及热量过剩已被证明能导致线粒体能量学的改变。EMELYANOVA 等[47]发现，与标准饮食小鼠相比较，饲喂以猪油为基础的饮食的小鼠心脏 MCⅠ和 MCⅢ的功能活性降低，线粒体相关的超氧化物产生增加，并且导致心肌细胞的氧化应激损伤。另外，来自临床和临床前研究的大量证据表明[48]，长期过量饮酒会增强氧化应激并改变线粒体功能，其通过抑制蛋白质复合物如 NADH 脱氢酶（MCⅠ)、细胞色素 b-c1（MCⅢ)、细胞色

素氧化酶（MCⅣ）或 ATP 合酶（MCⅤ）的翻译来限制线粒体氧化磷酸化。

综上所述，过量的高热量饮食摄入方式对认知功能以及神经可塑性产生有害作用，其可能是通过增强线粒体氧化应激损伤且导致线粒体功能障碍引起的。

小结与展望

综合前文所述，IF 可以改善神经退行性疾病，线粒体功能障碍是神经退行性疾病的重要特征，IF 可以调节线粒体功能，以及过量热量摄入损害神经元及线粒体功能，因而，IF 可能通过调节线粒体功能改善神经退行性疾病。但 IF 对于神经系统以及线粒体的影响可能是多因素的，本文未详细分析 IF 作用于线粒体的完整机制通路，比如能量代谢感受器、具体信号传导通路以及如何抑制细胞凋亡氧化应激和炎症反应等，在之后的研究中需不断细化。

在神经退行性疾病发病率日渐攀升且医疗成本不断上涨的今日，IF 作为一种低成本、简便实施、有效的饮食疗法，其临床推广具有重要意义。但考虑到神经退行性疾病患者多为老年人，据统计 12.6~59.8%的 AD 患者、17.2~40%的 PD 患者在出现神经系统症状的同时可能存在营养不良的风险[49, 50]。因此，笔者认为在 IF 作为一种临床辅助疗法应用前，需制定完善的实施标准，并对患者营养状况进行全面评估，在符合标准后方可为其制定个性化禁食方案，这样更能够提高 IF 安全性，更加符合伦理要求。除此之外，IF 严苛的热量限制摄入，其临床依从性也是一大难题。笔者认为未来需要进一步深入研究 IF 改善神经退行性疾病的具体机制及其对神经系统代谢转变的具体信号通路，从而判断最佳干预时间，开发出更有靶向性的药物替代疗法，这样就不需要求患者大幅度改变当前饮食习惯，更有助于此种干预方式的临床转化。

因此，未来研究不仅需要从更多的临床试验和动物实验中探索间歇性禁食的个性化推广方案；还需要从具体机制角度深入研究，探索 IF 替代性靶点治疗，模拟其效果，克服患者依从性较差这一缺点。本文所述内容正是从线粒体功能角度出发探讨间歇性禁食改善神经退行性疾病的可能机制，期望为后续研究间歇性禁食替代疗法，促进其临床推广做出一份努力。

本文文献检索策略：以“mitochondria ，intermittent fasting，alternate day fasting，time-restricted feeding， neurodegenerative diseases，Alzheimer’s disease，Parkinson disease”为英文关键词检索 PubMed、Medline、Web of Science、SCI-hub；以“线粒体、间歇性禁食、隔日禁食、限时禁食、神经退行性疾病、阿尔茨海默病、帕金森病”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网以及中国生物医学文献服务系统。检索时间为建库至 2022-05-25。纳入标准：已发表的文献；排除标准：数据信息少、重复发表、无法获得全文或者质量差的文献。

作者贡献：王芳芳提出研究选题方向，进行论文的构思与设计、文献及资料的整理，并撰写论文初稿；李加钰负责检索和汇总文献及资料；崔艳如对初稿进行修订；庞日朝、张安仁负责论文的质量控制及审校，对论文整体负责；所有作者确认了论文的最终稿。
本文无利益冲突。

参考文献

[1] World Population Ageing 2020 Highlights, 2020. [Z].
[2] KATSUNO M, SAHASHI K, IGUCHI Y, et al. Preclinical progression of neurodegenerative diseases [J]. Nagoya J Med Sci, 2018, 80(3): 289-98.
[3] GOLPICH M, AMINI E, MOHAMED Z, et al. Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative diseases: Pathogenesis and Treatment [J]. CNS Neurosci Ther, 2017, 23(1): 5-22.
[4] AMORIM J A, COPPOTELLI G, ROLO A P, et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases [J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(4): 243-58.
[5] JOHNSON J, MERCADO-AYON E, MERCADO-AYON Y, et al. Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases [J]. Arch Biochem Biophys, 2021, 702: 108698.
[6] OOI T C, MERAMAT A, RAJAB N F, et al. Intermittent Fasting Enhanced the Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by Inducing Biochemical and Metabolic changes: A 3-Year Progressive Study [J]. Nutrients, 2020, 12(9).
[7] NASARUDDIN M L, SYED ABD HALIM S A, KAMARUZZAMAN M A. Studying the Relationship of Intermittent Fasting and β-Amyloid in Animal Model of Alzheimer's Disease: A Scoping Review [J]. Nutrients, 2020, 12(10).

[8] LEUNG Y B, CAVE N J, HEISER A, et al. Metabolic and Immunological Effects of Intermittent Fasting on a Ketogenic Diet Containing Medium-Chain Triglycerides in Healthy Dogs [J]. Front Vet Sci, 2019, 6: 480.
[9] RAEFSKY S M, MATTSON M P. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: Roles in neuroplasticity and disease resistance [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 102: 203-16.
[10] MATTSON M P, LONGO V D, HARVIE M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes [J]. Ageing Res Rev, 2017, 39: 46-58.
[11] STEKOVIC S, HOFER S J, TRIPOLT N, et al. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans [J]. Cell Metab, 2019, 30(3): 462-76.e6.
[12] RYNDERS C A, THOMAS E A, ZAMAN A, et al. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss [J]. Nutrients, 2019, 11(10).
[13] MINDIKOGLU A L, ABDULSADA M M, JAIN A, et al. Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy subjects [J]. J Proteomics, 2020, 217: 103645.
[14] CURRENTI W, GODOS J, CASTELLANO S, et al. Association between Time Restricted Feeding and Cognitive Status in Older Italian Adults [J]. Nutrients, 2021, 13(1).
[15] DE CABO R, MATTSON M P. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease [J]. N Engl J Med, 2019, 381(26): 2541-51.
[16] SHIN B K, KANG S, KIM D S, et al. Intermittent fasting protects against the deterioration of cognitive function, energy metabolism and dyslipidemia in Alzheimer's disease-induced estrogen deficient rats [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018, 243(4): 334-43.
[17] GUDDEN J, ARIAS VASQUEZ A, BLOEMENDAAL M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function [J]. Nutrients, 2021, 13(9).
[18] YANCKELLO L M, YOUNG L E A, HOFFMAN J D, et al. Caloric Restriction Alters Postprandial Responses of Essential Brain Metabolites in Young Adult Mice [J]. Front Nutr, 2019, 6: 90.
[19] WANG W, ZHAO F, MA X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances [J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 30.
[20] ZHANG H, ZHENG Y. [β Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease:Pathogenesis,Prevention,and Management] [J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2019, 41(5): 702-8.
[21] LAJOIE I, NUGENT S, DEBACKER C, et al. Application of calibrated fMRI in Alzheimer's disease [J]. Neuroimage Clin, 2017, 15: 348-58.
[22] SWERDLOW R H. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease [J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(3): 1403-16.
[23] PRADEEPKIRAN J A, REDDY P H. Defective mitophagy in Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101191.
[24] GAO F, YANG J, WANG D, et al. Mitophagy in Parkinson's Disease: Pathogenic and Therapeutic Implications [J]. Front Neurol, 2017, 8: 527.
[25] SUBRAMANIAM S R, VERGNES L, FRANICH N R, et al. Region specific mitochondrial impairment in mice with widespread overexpression of alpha-synuclein [J]. Neurobiol Dis, 2014, 70: 204-13.
[26] LUTH E S, STAVROVSKAYA I G, BARTELS T, et al. Soluble, prefibrillar α-synuclein oligomers promote complex I-dependent, Ca2+-induced mitochondrial dysfunction [J]. J Biol Chem, 2014, 289(31): 21490-507.
[27] MONZIO COMPAGNONI G, DI FONZO A, CORTI S, et al. The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: the Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(7): 2959-80.
[28] GONZáLEZ-RODRíGUEZ P, ZAMPESE E, STOUT K A, et al. Disruption of mitochondrial complex I induces progressive parkinsonism [J]. Nature, 2021, 599(7886): 650-6.
[29] SAVENCU C E, LINŢA A, FARCAŞ G, et al. Impact of Dietary Restriction Regimens on Mitochondria, Heart, and Endothelial Function: A Brief Overview [J]. Front Physiol, 2021, 12: 768383.
[30] BRUSS M D, KHAMBATTA C F, RUBY M A, et al. Calorie restriction increases fatty acid synthesis and whole body fat oxidation rates [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(1): E108-16.
[31] HOFER S J, CARMONA-GUTIERREZ D, MUELLER M I, et al. The ups and downs of caloric restriction and fasting:

from molecular effects to clinical application [J]. EMBO Mol Med, 2022, 14(1): e14418.
[32] PARK S, ZHANG T, WU X, et al. Ketone production by ketogenic diet and by intermittent fasting has different effects on the gut microbiota and disease progression in an Alzheimer's disease rat model [J]. J Clin Biochem Nutr, 2020, 67(2): 188-98.
[33] SECOR S M, CAREY H V. Integrative Physiology of Fasting [J]. Compr Physiol, 2016, 6(2): 773-825.
[34] ZHAO M, WANG Y, LI L, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance [J]. Theranostics, 2021, 11(4): 1845-63.
[35] WEGMAN M P, GUO M H, BENNION D M, et al. Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism [J]. Rejuvenation Res, 2015, 18(2): 162-72.
[36] CHAUSSE B, VIEIRA-LARA M A, SANCHEZ A B, et al. Intermittent fasting results in tissue-specific changes in bioenergetics and redox state [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120413.
[37] KONG C, SONG W, FU T. Systemic inflammatory response syndrome is triggered by mitochondrial damage (Review) [J]. Mol Med Rep, 2022, 25(4).
[38] LIU Z, DAI X, ZHANG H, et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 855.
[39] WANG Y, XU E, MUSICH P R, et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and the potential countermeasure [J]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(7): 816-24.
[40] SERRANO N, TRAN L, HOFFMAN N, et al. Lack of Increase in Muscle Mitochondrial Protein Synthesis During the Course of Aerobic Exercise and Its Recovery in the Fasting State Irrespective of Obesity [J]. Front Physiol, 2021, 12: 702742.
[41] HAILESELASSIE B, JOSHI A U, MINHAS P S, et al. Mitochondrial dysfunction mediated through dynamin-related protein 1 (Drp1) propagates impairment in blood brain barrier in septic encephalopathy [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 36.
[42] KHRAIWESH H, LóPEZ-DOMíNGUEZ J A, LóPEZ-LLUCH G, et al. Alterations of ultrastructural and fission/fusion markers in hepatocyte mitochondria from mice following calorie restriction with different dietary fats [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2013, 68(9): 1023-34.
[43] ASHRAFI G, SCHWARZ T L. The pathways of mitophagy for quality control and clearance of mitochondria [J]. Cell Death Differ, 2013, 20(1): 31-42.
[44] HOOD D A, TRYON L D, CARTER H N, et al. Unravelling the mechanisms regulating muscle mitochondrial biogenesis [J]. Biochem J, 2016, 473(15): 2295-314.
[45] CARNEIRO L, PELLERIN L. Nutritional Impact on Metabolic Homeostasis and Brain Health [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 767405.
[46] LEE Y H, HSU H C, KAO P C, et al. Augmented Insulin and Leptin Resistance of High Fat Diet-Fed APPswe/PS1dE9 Transgenic Mice Exacerbate Obesity and Glycemic Dysregulation [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8).
[47] EMELYANOVA L, BOUKATINA A, MYERS C, et al. High calories but not fat content of lard-based diet contribute to impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in C57BL/6J mice heart [J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0217045.
[48] MAIUOLO J, GLIOZZI M, MUSOLINO V, et al. Environmental and Nutritional "Stressors" and Oligodendrocyte Dysfunction: Role of Mitochondrial and Endoplasmatic Reticulum Impairment [J]. Biomedicines, 2020, 8(12).
[49] DE CARVALHO T S. Calorie restriction or dietary restriction: how far they can protect the brain against neurodegenerative diseases? [J]. Neural Regeneration Research, 2022, 17(8): 1640-4.
[50] BIANCHI V E, HERRERA P F, LAURA R. Effect of nutrition on neurodegenerative diseases. A systematic review [J]. Nutritional Neuroscience, 2021, 24(10): 810-34.